

# Origen de la enfermedad arterial en la infancia

Marietta Charakida, John E. Deanfield y Julian P.J. Halcox

Cardiac Unit, Institute of Child Health, University College London, Reino Unido.

Correspondencia: Professor John Deanfield, Cardiac Unit Institute of Child Health, University College London, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, Reino Unido.  
Tel.: +44 (0)207 405 9200;  
fax: +44 (0)207 813 8532.

## Abreviaturas

**ECOIV** Ecografía intravascular.  
**EPC** Célula progenitora endotelial.  
**DMF** Dilatación mediada por flujo.  
**GIMC** Grosor íntima-media de la carótida.  
**TC** Tomografía computadorizada.

Current Opinion in Pediatrics 2007, 19:538–545

## Objetivo de la revisión

En el presente artículo se revisa la importancia de los factores de riesgo clásicos y más novedosos que se presentan en la infancia y que repercuten en la vida adulta, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad arterial. Se comenta también el valor de las técnicas no invasivas que pueden ayudar a la caracterización de las alteraciones ateroscleróticas preclínicas como fenotipos intermedios.

## Resultados recientes

Se dispone actualmente de técnicas estructurales y funcionales no invasivas que brindan la oportunidad de caracterizar la enfermedad arterial inicial mucho antes de la aparición de complicaciones cardiovasculares. Utilizando estas técnicas, ha sido posible cuantificar el impacto de los factores de riesgo cardiopulmonar convencionales y de los de reciente descubrimiento observados en la infancia sobre el desarrollo de alteraciones ateroscleróticas preclínicas. El interés científico se ha ampliado recientemente para incluir, no sólo el estudio de mecanismos y biomarcadores de lesión, sino también de mecanismos que favorecen la reparación vascular. En este nuevo campo, la caracterización de las células progenitoras endoteliales ha aportado nuevas oportunidades para la investigación cardiovascular.

## Resumen

La aterosclerosis se inicia tempranamente en la infancia. Las estrategias de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular del adulto iniciadas en la infancia tienen un gran potencial puesto que el curso de la enfermedad es más reversible en esta fase. Recientemente se han publicado diversas directrices para la detección sistemática y la aplicación de las medidas terapéuticas apropiadas en una fase temprana de la vida.

## Palabras clave

Childhood, noninvasive techniques, preclinical atherosclerosis, risk factors.

Curr Opin Pediatr 19:538–545.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

## Introducción

Es bien sabido que, aun cuando la aterosclerosis se manifiesta habitualmente como enfermedad clínica a una edad adulta avanzada, los cambios anatomopatológicos empiezan en un período precoz de la vida. La acumulación de macrófagos cargados de lípidos, que constituye la alteración aterosclerótica detectable de manera más precoz, puede observarse ya en niños de corta edad o incluso en fetos. En estudios iniciales fundamentales se demostró la presencia de placas ateroscleróticas, entre las que había lesiones avanzadas, en las arterias coronarias de niños y de adultos jóvenes; estas alteraciones se relacionan con la presentación precoz de perfiles adversos de factores de riesgo [1-3,4\*\*], que habitualmente persisten desde la infancia hasta el inicio de la edad adulta aumentando la carga de exposición a los estímulos aterogénicos que se produce a lo largo de la vida [5]. Sorprendentemente, puede seguirse la pista del posible origen de la ateroscle-

rosis incluso hasta la vida prenatal, ya que pueden observarse estrías grasas arteriales en el feto, y la progresión aterosclerótica es más rápida en los hijos normocolesterolémicos de madres hipercolesterolémicas [6,7]. Si bien la información obtenida de los estudios anatomopatológicos es de indudable valor, la extensión de la utilidad de este enfoque al estudio de la aterosclerosis preclínica se ve muy limitada por la baja tasa de mortalidad de las poblaciones pediátricas. Así, para lograr una mejor caracterización de las influencias de las primeras etapas de la vida en la aterosclerosis, se requiere la identificación y validación de variables de valoración alternativas adecuadas. El mejor método es la ecografía intravascular (ECOIV) de las arterias coronarias, que permite una evaluación muy detallada de la pared de estas arterias [8]. Los estudios mediante ECOIV en un programa de trasplante cardíaco han confirmado la incidencia de aterosclerosis coronaria precoz en uno de cada seis donantes adolescentes, y en uno de cada tres en el caso de los individuos de entre 20 y

30 años de edad [9]. Sin embargo, la ECOIV es altamente invasiva, y resulta inadecuada para su utilización en estudios clínicos a gran escala, especialmente en niños y en adultos asintomáticos.

En este artículo se revisan las técnicas actualmente disponibles o en desarrollo para la valoración preclínica de la enfermedad arterial, y se describe la concepción actual del papel desempeñado por los factores de riesgo clásicos y emergentes en el desarrollo de la fisiopatología vascular preclínica. La mejor comprensión de la fisiopatología inicial, junto con el uso de fenotipos intermedios robustos que permiten una cuantificación biológicamente relevante de la carga de enfermedad y de la respuesta al tratamiento, facilitará el desarrollo de estrategias de prevención primarias adecuadas para su utilización durante los estadios iniciales de la aterosclerosis cuando la enfermedad es mayoritariamente reversible.

### Biología vascular de la aterosclerosis

Recientemente, se ha confirmado que la inflamación y el endotelio vascular desempeñan un papel fundamental en la aterogénesis. El endotelio está formado por una capa única de células que recubren la luz vascular, lo que determina que actúe como una interfaz funcional directa entre la sangre circulante y el tejido vascular. Estas células modulan numerosos procesos determinantes para la conservación de la homeostasis vascular, incluyendo el tono y la permeabilidad vasculares, la coagulación, la adhesión celular y la inflamación. Sin embargo, el endotelio es altamente susceptible a las tensiones de la vida diaria. Mediante la producción y reacción frente a un determinado número de mediadores localmente activos, en especial el óxido nítrico, el endotelio sano actúa de una manera coordinada para equilibrar las influencias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, y regular la resistencia del lecho vascular, con lo que contribuye a mantener una perfusión tisular suficiente [10]. Bajo la influencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular, las células endoteliales se activan y “lesionan”, adoptando un fenotipo disfuncional, caracterizado principalmente por la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico. Esto fomenta el reclutamiento y la acumulación de células inflamatorias y de lipoproteínas de baja densidad modificadas en la pared vascular. Durante las dos primeras décadas de la vida, suelen observarse interacciones perjudiciales entre los factores de riesgo cardiovascular y el endotelio vascular. Los factores de riesgo que están presentes durante la infancia acostumbran a persistir y habitualmente empeoran cuando el individuo crece, lo cual pone de relieve la importancia de una identificación precoz y de la determinación de su contribución a la progresión de la enfermedad y al impacto de las intervenciones.

### Valoración no invasiva de las alteraciones vasculares precoces en niños y adultos jóvenes

La utilización de variables de valoración clínica duras tradicionales, como la mortalidad, el infarto de miocardio, el ictus y la revascularización, resulta claramente inadecuada en estudios en niños, ya que el prolongado período de tiempo que transcurre entre la exposición al factor de riesgo y la aparición del episodio clínico, además de la probable exposición durante el curso de dichos estudios a múltiples factores de confusión, limita su viabilidad.

Los recientes avances en técnicas no invasivas han permitido la detección de alteraciones fisiológicas precoces, y la visualización de anomalías mecánicas y anatómicas que reflejan la biología preclínica de la aterogénesis, y que son de posible utilidad como fenotipos intermedios representativos para contribuir a mejorar la estratificación de riesgos y el tratamiento en un período precoz de la vida (Tabla 1).

### Parámetros funcionales

La medición mediante ecografía de la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria humeral se ha utilizado ampliamente en la investigación cardiovascular para valorar la función endotelial [11,12]. Este método se basa en el principio de que la tensión de desgarro tangencial debida a un aumento del flujo sanguíneo inducido por la hipermia reactiva estimula la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial para aumentar la generación de óxido nítrico a partir de L-arginina, lo que resultará en la relajación de la musculatura lisa vascular y en vasodilatación [12,13]. La técnica se ha utilizado ampliamente para valorar la disfunción endotelial en niños con un riesgo cardiovascular aumentado, como por ejemplo los que presentan hipercolesterolemia familiar y diabetes [11,14]. La función endotelial arterial periférica valorada utilizando la DMF se correlaciona bien con la función endotelial coronaria [15,16]. Así pues, la DMF constituye una aproximación sensible para la detección de la vasculopatía precoz, y se considera un medio más accesible de valoración de las alteraciones de la función endotelial que son relevantes para una mayor progresión de la aterosclerosis [17]. A pesar de constituir un excelente instrumento de investigación, sus influencias fisiológicas agudas, su complejidad técnica, la ausencia de una estandarización metodológica unificada y el coste de los sistemas de ecografía han limitado la viabilidad de la utilización de la DMF en la práctica clínica habitual. Por esta razón, se han desarrollado también otros métodos para la valoración de la función endotelial. Entre estos métodos se incluyen la valoración de las alteraciones de la onda del pulso y del contorno del pulso que se producen en respuesta a la liberación de óxido nítrico producida por salbutamol, utilizando la tonometría de aplanamiento y la fotopletismografía [18-20]. A pesar de que inicialmente se consideró que estas técnicas

**Tabla 1. Técnicas no invasivas para valorar la enfermedad arterial inicial que son de interés en la infancia**

Método	Ventajas	Inconvenientes
Dilatación mediada por flujo (DMF)	Reproducible Relevante para la biología Relacionada con las variables de valoración Responde a las intervenciones Predominantemente es dependiente del óxido nítrico	Falta de estandarización del método Requiere personal con una alta formación Correlación imperfecta con la circulación coronaria Variabilidad fisiológica que requiere un protocolo estricto
Grosor íntima-media (GIM)	Reproducible Refleja la exposición a los factores de riesgo Relacionado con las variables de valoración Responde a las intervenciones Idóneo para ensayos clínicos	Inadecuada para niños pequeños (< 5 años) Los protocolos requieren estandarización Correlación imperfecta con la circulación coronaria
Rigidez arterial	Afectada por los factores de riesgo cardiovascular Reproducible Relacionada con las variables de valoración Aparatos portátiles Requiere una formación mínima del operador	Información limitada en cuanto a valor pronóstico Aporta pocos datos sobre el grado de respuesta a las intervenciones
Tomografía computadorizada (TC)	Detecta los depósitos de calcio en las coronarias y en otras arterias; estas imágenes reflejan la carga de enfermedad local La angiografía coronaria por TC proporciona información acerca de la estructura de la lesión y la gravedad de la estenosis Posibilidad de obtener imágenes celulares y moleculares	Cara Exposición a radiación, especialmente en la angiografía por TC Inadecuada para su uso habitual en niños La placa vulnerable puede no mostrar una calcificación significativa Uso improbable como instrumento de detección sistemática
Resonancia magnética	Proporciona información sobre la función y la perfusión cardíacas Información sobre las características tisulares Posibilidad de obtener imágenes celulares y moleculares	Cara Disponible sólo en centros especializados Uso improbable como instrumento de detección sistemática Actualmente, poca resolución de las arterias coronarias

eran muy prometedoras en adultos, en niños se ha observado que su reproducibilidad es más bien baja, lo que desgraciadamente limita su utilidad durante los estadios de la vida más tempranos [21\*].

La valoración de la función endotelial en la microcirculación sistémica periférica es también viable mediante tonometría de amplitud de onda del pulso medida en la punta del dedo [22]. La simplicidad, reproducibilidad y razonable relación con la función endotelial coronaria hacen que esta técnica resulte potencialmente muy atractiva [23]. Se precisa todavía una validación más amplia que incluya una comparación más detallada con otros parámetros de valoración establecidos de la función endotelial, la aterosclerosis y la evolución clínica, así como datos obtenidos en niños.

#### Parámetros estructurales

Dado el creciente interés por la obtención de imágenes de ecografía de la circulación carotídea para valorar la presencia y la progresión de la enfermedad aterosclerótica la introducción del grosor íntima-media de la carótida (GIMc) ha constituido un valioso “fenotipo intermedio” de la aterosclerosis preclínica. La elevación del GIMc se asocia a factores de riesgo vascular, y las mediciones por ecografía del grosor de la íntima se correlacionan bien con la histología [24]. La valoración del GIMc es no invasiva, resulta técnicamente sencilla y es altamente reproducible cuando es llevada a cabo por operadores con experiencia que utilizan protocolos estándar. Se trata de una técnica idónea para su utilización en niños, proporciona una esti-

mación de la carga de enfermedad global, identifica a los individuos con un riesgo elevado y genera mediciones de variables de valoración para su utilización en ensayos clínicos [25,26\*\*]. El aumento del GIMc se desarrolla con la edad y se ha detectado en niños con hipercolesterolemia familiar, hipertensión y diabetes, así como en otras poblaciones pediátricas de alto riesgo [27,28]. En la actualidad está ampliamente aceptado que un aumento del GIMc precede a la aparición de la aterosclerosis sintomática, si bien las alteraciones observadas en las fases más precoces pueden ser reversibles [28].

El estudio del comportamiento elástico de las arterias proporciona información acerca de la composición estructural y el tono vasomotor de la arteria. Las reducciones patológicas de la distensibilidad arterial que se producen normalmente con la edad llevan a un aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo, una disminución de la perfusión arterial coronaria y un aumento de la presión arterial sistémica (especialmente la presión sistólica y la presión del pulso) [29]. Estudios transversales han demostrado una influencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular en la rigidez arterial, y los datos recientes que relacionan estos parámetros con las variables de valoración cardiovascular en la población general adulta hacen pensar que este método es prometedor para una más amplia aplicación clínica [30,31].

#### Nuevas técnicas no invasivas

Los métodos de tomografía computadorizada (TC), que utilizan un haz de electrones y una tecnología multicorte,

permiten la obtención de imágenes a una velocidad muy alta, lo que mejora la resolución y permite la localización y cuantificación de depósitos de calcio en las arterias coronarias [32]. El grado de calcificación coronaria refleja la carga de ateroma, y proporciona una información adicional que puede facilitar la estratificación del riesgo en los adultos en los que se ha estimado un riesgo intermedio mediante los métodos tradicionales de estratificación del riesgo [33\*]. La escasez de datos respecto a la calcificación en la aterogénesis inicial, junto con los efectos potencialmente nocivos de la exposición temprana a la radiación, limita actualmente el papel clínico de la TC coronaria en los niños y los adultos jóvenes.

La resonancia magnética se está utilizando cada vez más como método para valorar la aterosclerosis inicial, ya que permite la caracterización de la estructura y la función cardiovascular y del flujo sanguíneo sin exposición a radiación ionizante. Esta técnica se ha utilizado para medir las placas ateromatosas y caracterizar su estructura en la circulación periférica [34], pero el análisis coronario detallado está limitado por los protocolos actuales de obtención de imágenes. Los avances metodológicos que se prevén proporcionarán un instrumento de gran interés para valorar la aterosclerosis sintomática y presintomática, y ello compensará las incomodidades y el coste de esta prueba.

Tanto la tecnología de la TC como la de la RM se están combinando actualmente con la tomografía de emisión de positrones y las técnicas de imagen de fluorescencia para la evaluación más detallada de la biología de la placa [35,36\*\*]. Así, en un futuro cercano, la capacidad de combinar la evaluación de la actividad de vías biológicas fundamentales (por ejemplo, inflamación, apoptosis y recambio celular endotelial), conjuntamente con una estimación precisa de la extensión y distribución de las lesiones ateroscleróticas, mejorará posiblemente la exactitud de la estratificación de los riesgos y proporcionará nuevas maneras de llevar a cabo el seguimiento del impacto del tratamiento en individuos seleccionados. Evidentemente, el tema de la radiación sigue siendo una consideración importante en los niños, y es probable que el uso de estas técnicas se restrinja a los grupos de pacientes de riesgo muy elevado.

### Conocimiento actual del impacto de los factores de riesgo en la aterosclerosis preclínica

Amplios estudios epidemiológicos llevados a cabo en adultos han demostrado el valor de diversos factores de riesgo convencionales en la predicción del riesgo cardiovascular. Estos factores son también de gran relevancia para la progresión de la enfermedad preclínica cuando se presentan en la infancia, y entre ellos se encuentran la dislipidemia, la diabetes, la hipertensión y el tabaquismo (Tabla 2).

**Tabla 2. Factores de riesgo modificables en la infancia**

Factores de riesgo	Mecanismos	Tratamiento
Hiperlipidemia	Aumento de la inflamación Aumento del estrés oxidativo Disfunción endotelial	Dieta, esteroides vegetales, actividad física, niacina, farmacoterapia (estatinas, resinas fijadoras de ácidos biliares, derivados del ácido fibrótico, inhibidores de la absorción de colesterol)
Diabetes mellitus	Hiperlipidemia Inflamación Disfunción endotelial Microalbuminuria	Dieta Actividad física Insulina
Tabaquismo	Aumento del estrés oxidativo Disfunción endotelial Aumento de la agregación plaquetaria	Abandono del hábito
Hipertensión	Disfunción endotelial Rigidez arterial Hipertrofia ventricular izquierda	Dieta Fármacos antihipertensivos
Obesidad	Hiper glucemia – resistencia a la insulina Hiperlipidemia Hipertensión Disfunción endotelial estrés oxidativo Inflamación de baja intensidad	Dieta Actividad física

### Dislipidemia

La dislipidemia suele presentarse en la infancia de manera secundaria a otras patologías, como la obesidad, o al empleo de ciertos fármacos, como por ejemplo la terapia antirretroviral [37\*\*], mientras que otras anomalías más extremas de los lípidos acostumbran a deberse a dislipidemias familiares hereditarias. Las autopsias y los estudios clínicos han confirmado el efecto adverso de la dislipidemia en la progresión de la enfermedad aterosclerótica [38]. En un amplio estudio llevado a cabo recientemente en niños con hipercolesterolemia familiar se observó que una concentración de LDL superior a 3,5 mmol/l era altamente discriminativa a favor del diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en miembros de la familia [39]. Es de destacar que algunos niños con mutaciones conocidas de los receptores de LDL presentaban unas concentraciones de colesterol LDL inferiores al umbral diagnóstico de 4,1 mmol/l establecido por el NCEP, y podrían no haber cumplido los criterios para recibir tratamiento farmacológico. El tabaquismo, una concentración elevada de Lp(a), una concentración baja de HDL y/o unos niveles muy elevados de LDL son factores que identifican un riesgo más elevado dentro de la población con hipercolesterolemia familiar, lo que refleja la importancia de un perfil de “riesgo global” multifactorial tal como se aplica en la población general [37\*\*]. Si bien siguen existiendo controversias acerca del valor de corte de la concentración de colesterol por encima de la cual se eleva el riesgo de enfermedad coronaria en los jóvenes, la AHA ha formula-

do recomendaciones acerca de la conveniencia de un estilo de vida saludable y de la administración de un tratamiento farmacológico (tal como se resume en la Tabla 3) [37\*\*].

La importancia crucial de la exposición a factores de riesgo a lo largo de toda la vida ha sido puesta de relieve recientemente en un elegante artículo de Cohen y cols., quienes identificaron dos mutaciones de falta de sentido en el gen que codifica la PCSK9, una proteasa que degrada el receptor de LDL [40\*\*]. Estas variantes se asociaron con una reducción del 28% y del 15% en las concentraciones de LDL en individuos de raza negra y de raza blanca, lo que se asoció a una reducción del 90% y del 50% del riesgo de acontecimientos coronarios, respectivamente. Estos porcentajes de reducción del riesgo son

muy superiores a los conseguidas con el tratamiento hipolipemiente iniciado más tarde en la vida del paciente, incluso cuando se comparan con el tratamiento con altas dosis de estatinas en pacientes con síndromes coronarios agudos, lo que sugiere que puede conseguirse una mayor reducción del riesgo mediante una estrategia hipolipemiente a lo largo de toda la vida en vez de esperar a iniciar el tratamiento cuando el individuo llega a ser un adulto “de alto riesgo”. De hecho, estudios llevados a cabo en niños con hipercolesterolemia familiar han demostrado que el inicio precoz del tratamiento con estatinas supone un beneficio claro en cuanto a la función endotelial y la progresión del GIMc, lo que subraya el valor de una intervención precoz, si bien el análisis de subgrupos sugiere que los individuos con genotipos de alto riesgo pueden requerir una intervención incluso más agresiva [41-43].

**Tabla 3 Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia de alto riesgo en niños y adolescentes**

Recomendaciones originales del Panel de Expertos del NCEP
Considerar el tratamiento farmacológico en niños de edad $\geq 10$ años (habitualmente esperar hasta la menarquia en las niñas) y después de un ensayo de 6 a 12 meses de tratamiento dietético basado en la restricción de grasas y de colesterol.
Considerar el tratamiento farmacológico si:
La concentración de LDL se mantiene en $4,90 \text{ mmol/l}$ ( $190 \text{ mg/dl}$ ) o
La concentración de LDL continúa siendo $> 4,10 \text{ mmol/l}$ ( $160 \text{ mg/dl}$ ) y existen antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura
Están presentes otros dos factores de riesgo en el niño o adolescente después de intentos enérgicos de controlar dichos factores
Puede ser adecuada la remisión a un centro especializado en el control de los lípidos
Objetivos del tratamiento:
LDL como mínimo $< 3,35 \text{ mmol/l}$ ( $130 \text{ mg/dl}$ )
LDL ideal $< 2,85 \text{ mmol/l}$ ( $110 \text{ mg/dl}$ )
Modificaciones de 2007 en las recomendaciones del NCEP:
Además de los antecedentes familiares, el sobrepeso y la obesidad justifican un examen de detección sistemática con un perfil de lípidos en ayunas
Los niños obesos y con sobrepeso que presentan anomalías lipídicas deben someterse a un examen de detección sistemática de otros aspectos del síndrome metabólico (por ejemplo, resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2, hipertensión o adiposidad central)
En niños que cumplen los criterios para iniciar el tratamiento farmacológico hipolipemiente, se recomienda una estatina como tratamiento de primera elección
En los niños con anomalías lipídicas de alto riesgo, la presencia de factores de riesgo adicionales o patologías de alto riesgo puede motivar también el establecimiento de un punto de corte más bajo en la concentración de colesterol LDL recomendada para el inicio de la terapia farmacológica, disminuir los valores de colesterol LDL deseados y, en casos seleccionados, llevar a considerar el inicio del tratamiento farmacológico antes de los 10 años de edad. Estos factores de riesgo y patologías de alto riesgo son los siguientes:
Sexo masculino
Antecedentes familiares sólidos de enfermedad cardiovascular prematura o acontecimientos relacionados
Presencia de una concentración baja de HDL, trigliceridemia elevada y LDL pequeñas y densas.
Existencia de sobrepeso u obesidad y características del síndrome metabólico
Existencia de otras patologías asociadas con una elevación del riesgo aterosclerótico, como diabetes, infección por el VIH, lupus eritematoso sistémico, trasplante de órganos, supervivencia a un cáncer infantil
Presencia de hipertensión
Tabaquismo o exposición pasiva al humo de los cigarrillos
Presencia de nuevos factores de riesgo y marcadores, como elevación de la lipoproteinemia (a), de la homocisteína o de la proteína C reactiva
Se requiere una investigación más extensa acerca del tratamiento farmacológico de las anomalías lipídicas de alto riesgo en niños, especialmente por lo que se refiere a la seguridad y eficacia a largo plazo, y el impacto en el proceso de la enfermedad aterosclerótica.

Adaptado de [37\*\*].

### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 1 sigue siendo la forma de presentación más habitual de la diabetes mellitus en la infancia, y la evidencia existente apunta a la intervención en su etiología de una combinación de factores genéticos, factores prenatales y factores ambientales aún por determinar [44]. Es de destacar que los niños están desarrollando diabetes mellitus tipo 2 cada vez con mayor frecuencia y a unas edades cada vez más tempranas. Esto es debido en gran medida a la epidemia de obesidad resultante de los cambios sociales que han llevado a una dieta inadecuada y a una reducción de la actividad física [45]. Los estudios realizados que demuestran la existencia de anomalías en la estructura y la función vascular en los niños diabéticos ponen de relieve la posible utilidad clínica de estos fenotipos intermedios en los individuos jóvenes de alto riesgo [14,46,47]. La dislipidemia aterogénica interviene en la progresión de la enfermedad en los niños con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, y la microalbuminuria se ha relacionado también con enfermedad vascular preclínica, lo que sugiere la existencia de vías comunes para la enfermedad vascular y la enfermedad renal [48].

### Presión arterial

La hipertensión suele presentarse en la infancia de forma secundaria a otros problemas clínicos como la enfermedad renal. Es de prever que, a medida que aumente la obesidad en la sociedad, se eleven los valores de la presión arterial de la población, lo que tendrá consecuencias cardiovasculares a largo plazo. La presión arterial está asociada al índice de masa corporal en la infancia, y las alteraciones arteriales ateroscleróticas preclínicas detectadas en niños y adolescentes con hipertensión esencial se correlacionan también con el índice de masa corporal, si bien se dispone de escasos datos que relacionen la reducción de peso con la reducción de la presión arterial y la mejoría del estado cardiovascular en la infancia [49]. El estudio *Young Finns* fue el primero en señalar una asociación inversa entre la presión arterial infantil y la función endotelial en la vida adulta [50\*]. Es de destacar que esta asociación prospectiva fue

más intensa que la asociación transversal observada entre estas determinaciones en la edad adulta, lo que pone de relieve la importancia de la interacción a largo plazo entre la función endotelial y la homeostasis vascular en el riesgo de enfermedad vascular a lo largo de la vida.

### **Tabaquismo**

Estudios de autopsia han demostrado una intensa asociación entre la exposición al humo de los cigarrillos y el grado de lesiones ateroscleróticas, incluso en individuos con perfiles lipoproteicos favorables [51]. El aumento del estrés oxidativo observado en los fumadores como resultado de una exposición elevada a elementos oxidantes proporciona una relación patogénica con la aterosclerosis, ya que provoca un incremento de la modificación oxidativa de las LDL, de la disfunción endotelial y de la capacidad de agregación plaquetaria, de tal manera que se observa una disfunción endotelial clínica en sujetos jóvenes, tanto en los fumadores activos como en los pasivos [28,52,53].

### **Nuevos factores de riesgo**

Si bien los factores de riesgo clásicos pueden estar presentes en las primeras etapas de la vida, estos factores tienen una prevalencia mucho menor que en los adultos y resulta improbable que sean los únicos determinantes de los cambios en la biología de las paredes arteriales que son necesarios para que se produzca el inicio del proceso patológico. Así pues, es importante identificar cualquier nuevo factor de riesgo vascular que pueda manifestarse en un período precoz de la vida.

### **Obesidad y síndrome metabólico**

La incidencia de sobrepeso y obesidad infantiles se ha incrementado enormemente en los últimos años. Los determinantes reconocidos de la obesidad incluyen factores genéticos y ambientales que fomentan alteraciones adversas en el equilibrio energético; estas alteraciones favorecen un aporte de energía superior al gasto energético existente. Aunque no se ha establecido qué determinación clínica de la adiposidad indica mejor el futuro riesgo vascular en los niños, diversos estudios han establecido una presunta relación fisiopatológica entre la obesidad y una salud cardiovascular deficiente [54\*]. La obesidad está asociada a una aceleración de la aterogénesis en la infancia y a un aumento de la calcificación coronaria y desarrollo de coronariopatía en la edad adulta [4\*\*]. Se ha demostrado la existencia de inflamación de baja intensidad, disfunción endotelial y modificaciones estructurales arteriales [55], y se ha propuesto como mecanismo explicativo un aumento del estrés oxidativo a través de una regulación positiva de la actividad NAD(P)H oxidasa [56\*].

Otros factores de riesgo, como el perfil lipídico aterogénico, la presión arterial elevada, la intolerancia a la glucosa/resistencia a la insulina, y los niveles de bajo grado de marcadores inflamatorios sistémicos, suelen coexistir en los sujetos obesos, especialmente en los que pre-

sentan obesidad abdominal. Este conjunto de factores de riesgo se ha denominado “síndrome metabólico”. Si bien este término resulta de utilidad para conceptualizar el riesgo representado por este conjunto habitual de anomalías, las múltiples definiciones propuestas y la falta de consenso por lo que respecta a cómo incorporar este “síndrome” en una estratificación del riesgo y en los algoritmos de toma de decisiones terapéuticas siguen suponiendo un problema. Una preocupación importante es que cada una de las variables diagnósticas tiene una relación continua, y no dicotómica, con el riesgo cardiovascular. Por esta razón, es improbable que la actual clasificación binaria simplista de los individuos proporcione una potencia explicativa suficiente para facilitar una toma de decisiones precisa. Sin embargo, no pueden dejar de tenerse en cuenta estos factores de riesgo. La agrupación de estos factores de riesgo en relación con la obesidad y la resistencia a la insulina está claramente establecida en la infancia [57,58], y recientemente se han propuesto también diversas definiciones del síndrome metabólico infantil [58]. Estas definiciones son intrínsecamente inapropiadas para su uso en la práctica clínica habitual, ya que mayoritariamente se han extrapolado a priori a partir de definiciones del síndrome metabólico en los adultos, en lugar de haberse elaborado mediante modelos para explicar las variaciones en variables de valoración clínicamente importantes. El crecimiento acelerado y los cambios metabólicos que tienen lugar durante la adolescencia también reducen la estabilidad y, por tanto, la utilidad clínica de los criterios diagnósticos [59\*].

Por lo tanto, el reto en los niños, al igual que en los adultos, consiste en desarrollar algoritmos clínicamente adecuados que definan lo mejor posible el riesgo asociado con la agrupación de factores de riesgo, de tal manera que ello permita mejores decisiones de tratamiento informadas para la identificación y el tratamiento de los individuos que se encuentran en una situación de mayor riesgo [59\*,60].

Las estrategias de prevención primaria para los individuos jóvenes obesos deben basarse en estudios de intervención adecuados, los cuales han demostrado hasta el momento el efecto beneficioso de las modificaciones dietéticas y del aumento de la actividad física en los marcadores del riesgo cardiovascular, incluyendo la regresión de las mediciones preclínicas de la enfermedad arterial [61-64]. La *American Heart Association* ha publicado recientemente una declaración científica en la que proporciona una revisión de la evidencia y una guía para la prevención y el tratamiento de la obesidad infantil; esta información se resume en las Tablas 4 y 5 [65].

### **Otros nuevos factores de riesgo**

Además de los factores de riesgo tradicionales, se han estudiado ampliamente algunos parámetros intrínsecos

**Tabla 4 Control del peso corporal y objetivos del tratamiento basados en el percentil del IMC y el estado de salud**

IMC	Clasificación	Objetivo del tratamiento
< percentil 85	Peso normal para la talla	Mantener el percentil del IMC para prevenir la obesidad
Percentil 85-95	Riesgo de sobrepeso	Mantener el IMC con la edad o reducir el IMC hasta < percentil 85; si IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> , mantener el peso
≥ percentil 95	Sobrepeso	Mantenimiento del peso (en niños de más corta edad) o reducción gradual de peso (adolescentes) para reducir el percentil de IMC
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Punto de corte de obesidad en la edad adulta	Pérdida de peso gradual (1-2 kg/mes) para alcanzar un IMC más saludable
≥ percentil 95 con presencia de comorbilidad	Sobrepeso con comorbilidad	Pérdida de peso gradual (1-2 kg/mes) para alcanzar un IMC más saludable; valoración de la necesidad de tratamiento adicional de las patologías asociadas

como las influencias intrauterinas y del inicio de la etapa postnatal, y la predisposición genética, para determinar su impacto en la fisiología cardiovascular y en los riesgos a largo plazo [40<sup>\*\*</sup>,66-68,69<sup>\*</sup>]. La adición a esta larga lista de nuevos factores de riesgo, como la inflamación sistémica [70], la infección [71-74] y las concentraciones de homocisteína sérica elevadas [75], subraya la posible contribución acumulativa de múltiples factores en el proceso de la enfermedad aterosclerótica ya desde un período precoz de la vida. El impacto a largo plazo de estos factores y la manera en que interaccionan con los perfiles de factores de riesgo convencionales deberá ser aclarado y ello subraya la necesidad de técnicas que permitan una evaluación fiable y reproducible de la enfermedad aterosclerótica preclínica, tanto en estudios prospectivos como, finalmente, en la práctica clínica.

### Reparación vascular

El concepto de que la biología endotelial refleja el equilibrio neto entre lesiones y reparación ha llevado al desarrollo de ensayos para determinar el volumen de células endoteliales maduras circulantes desprendidas (CEC) y el de micropartículas derivadas del endotelio como medida del daño tisular endotelial, así como a la determinación

**Tabla 5 Principios que orientan el tratamiento del sobrepeso en la infancia**

Establecer aproximaciones y objetivos de tratamiento individuales según la edad del niño, el grado de sobrepeso y la existencia de comorbilidades
Implicar a la familia o a los cuidadores principales del niño en el tratamiento
Proporcionar valoración y seguimiento frecuentes
Considerar en el plan de tratamiento las implicaciones conductuales, psicológicas y sociales del aumento de peso
Proporcionar recomendaciones con respecto a cambios dietéticos y aumento de la actividad física que puedan implementarse en el entorno familiar y que favorecerán que la salud, el crecimiento y el desarrollo sean óptimos

Adaptado de [65].

del número y función de las células progenitoras endoteliales circulantes (EPC) como marcador del potencial de reparación endógena [76,77]. Los niveles de CEC aumentados en pacientes con enfermedad aterosclerótica e inflamación vascular sugieren una relación directa entre el número de estas células en la circulación periférica y el grado de lesión endotelial. Puede llevarse a cabo la caracterización de las EPC mediante citometría de flujo y valoración de la diferenciación en colonias que expresan un fenotipo celular endotelial, así como mediante la valoración de sus características funcionales, incluyendo la migración, la adhesión y la angiogénesis. Las EPC se han relacionado ya con evaluaciones *in vivo* de la salud endotelial y con variables de valoración cardiovascular [76,78,79]. Nosotros hemos propuesto que una combinación de estos marcadores celulares con una estimación de la función vasomotora endotelial (por ejemplo, DMF) proporcionará una estimación global de las lesiones y reparaciones endoteliales que puede servir como método de calibración más exacto del estado vascular actual [17<sup>\*</sup>]. A pesar de los prometedores resultados iniciales y del interesante potencial que se les atribuyó para obtener una nueva perspectiva de la evolución de la enfermedad y nuevas oportunidades de tratamiento, estas técnicas están lejos de estar lo suficientemente elaboradas como para permitir una amplia aplicación clínica.

### Conclusión

Los factores de riesgo cardiovascular actúan desde un período precoz de la vida, repercuten en la edad adulta y afectan a la progresión de la enfermedad aterosclerótica. Las técnicas no invasivas permiten la identificación de las alteraciones arteriales mucho antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Un programa de detección clínica sistemática precoz de individuos adecuadamente seleccionados parece prometedor para mejorar las estrategias preventivas. Es probable que estas medidas contribuyan a motivar a los padres y a los niños a iniciar y mantener cambios en su estilo de vida para hacerlo más saludable, así como a seguir las pautas de medicación adecuadas en el caso de individuos de algo riesgo; estas medidas permitirán también hacer un seguimiento del efecto beneficioso de estos cambios en la progresión y, en última instancia, la “regresión” de las alteraciones arteriales ateroscleróticas aparecidas de manera precoz al inicio de la vida.

### Bibliografía y lecturas recomendadas

Se han resaltado los artículos de especial importancia, publicados en el período anual de la revisión, como:

- artículos de especial interés
- artículos de extraordinario interés

Pueden consultarse otras referencias relativas a este tema en el apartado de Current World Literature del Original de este número (página. 601).

- 1 Enos WF, Holms RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. J Am Med Assoc 1953; 152:1090-1093.

- 2 Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (1 Suppl):119–132.
- 3 McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, *et al.* Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001; 103:1546–1550.
- 4 McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, *et al.* Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics* 2006; 118:1447–1455.  
 Estudio postmortem que demuestra que los índices de riesgo calculados a partir de los factores de riesgo de enfermedad coronaria tradicionales permiten identificar a individuos jóvenes con una elevada probabilidad de presentar lesiones ateroscleróticas avanzadas y se asocian asimismo con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más tempranas.
- 5 Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, *et al.* Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314:138–144.
- 6 Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, *et al.* Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precedes monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100:2680–2690.
- 7 Napoli C, Glass CK, Witztum JL, *et al.* Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234–1241.
- 8 Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, *et al.* Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84:1087–1099.
- 9 Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, *et al.* High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103:2705–2710.
- 10 Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373–376.
- 11 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, *et al.* Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111–1115.
- 12 Deanfield J, Donald A, Ferri C, *et al.* Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:7–17.
- 13 Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250 (6 Pt 2):H1145–H1149.
- 14 Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, *et al.* Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109:1750–1755.
- 15 Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235–1241.
- 16 Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, *et al.* Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 1995; 92:320–326.
- 17 Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115:1285–1295.  
 Reciente y extenso resumen metodológico de las técnicas de valoración clínica de la función endotelial.
- 18 Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, *et al.* Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:147–152.
- 19 Hayward CS, Kraidy M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:521–528.
- 20 Chowieńczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, *et al.* Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:2007–2014.
- 21 Donald AE, Charakida M, Cole TJ, *et al.* Noninvasive assessment of endothelial function: which technique? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1846–1850.  
 Comparación sistemática de tres métodos no invasivos para la valoración de la función vasomotora endotelial que demuestra que la valoración ecográfica de la DMF de la arteria humeral es el método más robusto para su utilización en niños.
- 22 Kuvín JT, Mammen A, Mooney P, *et al.* Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med* 2007; 12:13–16.
- 23 Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, *et al.* Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2137–2141.
- 24 Pignoli P, Tremoli E, Poli A, *et al.* Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399–1406.
- 25 Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2181–2190.
- 26 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, *et al.* Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2007; 115:459–467.  
 Extensa revisión sistemática y metaanálisis acerca del uso del GIM carotídeo como predictor de acontecimientos clínicos. Se comentan aspectos metodológicos y se reclama una estandarización de los protocolos de diagnóstico por la imagen.
- 27 Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, *et al.* Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104:2943–2947.
- 28 Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, *et al.* Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290:2277–2283.
- 29 Giannattasio C, Mancina G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1889–1899.
- 30 Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, *et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
- 31 Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, *et al.* Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112:1486–1493.
- 32 Janowitz WR. CT imaging of coronary artery calcium as an indicator of atherosclerotic disease: an overview. *J Thorac Imaging* 2001; 16:2–7.
- 33 Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, *et al.* Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging. *Circulation* 2006; 114:1761–1791.  
 Importante documento de consenso acerca del papel actual y las indicaciones de la TC coronaria.
- 34 Jacoby DS, Mohler ER III, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:20–26.
- 35 Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, *et al.* Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105:2708–2711.
- 36 Sosnovik DE, Narendorf M, Weissleder R. Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine. *Circulation* 2007; 115:2076–2086.  
 Artículo elegante y provocativo acerca de los muchos recientes avances aparecidos en las técnicas de RM molecular y celular, y la trascendencia de su aplicación en la investigación cardiovascular.
- 37 McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, *et al.* Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115:1948–1967.  
 Importante declaración de consenso que contiene un extenso resumen de bibliografía y recomendaciones actuales de expertos para el control de la dislipidemia en un período precoz de la vida.
- 38 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, *et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–1656.
- 39 Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, *et al.* Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003; 107:1473–1478.
- 40 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1264–1272.  
 Estudio que demuestra que la reducción moderada a lo largo de la vida de la concentración plasmática de colesterol LDL, debido a la presencia de una variante genética que modifica la tasa de recambio de receptores de LDL, está asociada a una reducción considerable de la incidencia de acontecimientos coronarios, incluso en poblaciones con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular no relacionados con los lípidos. Esto sugiere que las intervenciones modestas precoces sobre las concentraciones de colesterol, inicia-



das en un período precoz de la vida, tienen el potencial de conseguir una reducción del riesgo cardiovascular a lo largo de la vida mayor que si se inician mucho más tarde en el proceso de la enfermedad.

- 41 de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, *et al.* Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2117–2121.
  - 42 Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:331–337.
  - 43 Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, *et al.* Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation* 2005; 112:3168–3173.
  - 44 Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175:165–170.
  - 45 de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110:2494–2497.
  - 46 Schwab KO, Doerfer J, Krebs A, *et al.* Early atherosclerosis in childhood type 1 diabetes: role of raised systolic blood pressure in the absence of dyslipidaemia. *Eur J Pediatr* 2007; 166:541–548.
  - 47 Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:661–665.
  - 48 Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, *et al.* Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145:452–457.
  - 49 Juonala M, Viikari JS, Hutri-Kahonen N, *et al.* The 21-year follow-up of the Cardiovascular Risk in Young Finns Study: risk factor levels, secular trends and east-west difference. *J Intern Med* 2004; 255:457–468.
  - 50 Juonala M, Viikari JS, Ronnemaa T, *et al.* Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension* 2006; 48:424–430.
- Estudio epidemiológico que muestra que la elevación de la presión arterial en la infancia puede tener una influencia independiente en los procesos biológicos que regulan la función endotelial más tarde en la vida del sujeto, con los consiguientes efectos nocivos en la salud vascular. Otra posibilidad es que las alteraciones en la presión arterial en un período precoz de la vida constituyan un marcador de la biología endotelial disfuncional más que un factor causal.
- 51 McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, *et al.* Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:95–106.
  - 52 Yamaguchi Y, Nasu F, Harada A, Kunitomo M. Oxidants in the gas phase of cigarette smoke pass through the lung alveolar wall and raise systemic oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2007; 103:275–282.
  - 53 Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, *et al.* Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279:119–124.
  - 54 Hunt LP, Ford A, Sabin MA, *et al.* Clinical measures of adiposity and percentage fat loss: which measure most accurately reflects fat loss and what should we aim for? *Arch Dis Child* 2007; 92:399–403.
- Estudio comparativo que demuestra que los cambios en las puntuaciones z del índice de masa corporal son más representativos que los cambios en el IMC, el peso y la puntuación z del peso para la estimación del porcentaje de pérdida de grasa en un programa de control del peso para la obesidad infantil.
- 55 Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, *et al.* A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2541–2546.
  - 56 Silver AE, Beske SD, Christou DD, *et al.* Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47(phox) expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation* 2007; 115:627–637.
- Elegante demostración de que el sobrepeso y la obesidad favorecen el estrés oxidativo debido a influencias en la NAD(P)H oxidasa-p47(phox), lo cual implica a este proceso en el aumento del riesgo vascular que supone la obesidad y sugiere un posible objetivo terapéutico novedoso.
- 57 Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, *et al.* The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:108–113.

- 58 Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:183–191.
  - 59 Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2007; 115:2316–2322.
- Estudio sencillo y convincente que demuestra que, si bien la agrupación de factores de riesgo metabólico es claramente consistente en un período inicial de la vida, la variación de los niveles de estos parámetros conduce a una clasificación clínica poco consistente del estado del síndrome metabólico durante el seguimiento. Esta inestabilidad diagnóstica, que incluye la ganancia y la pérdida del diagnóstico, sugiere que llegar a un diagnóstico específico de este síndrome tiene un valor clínico limitado en la adolescencia.
- 60 Cook S. The metabolic syndrome: antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. *J Pediatr* 2004; 145:427–430.
  - 61 Raitakari OT, Ronnemaa T, Jarvisalo MJ, *et al.* Endothelial function in healthy 11-year-old children after dietary intervention with onset in infancy: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP). *Circulation* 2005; 112:3786–3794.
  - 62 Woo KS, Chook P, Yu CW, *et al.* Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004; 109:1981–1986.
  - 63 Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, *et al.* Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1865–1870.
  - 64 Mikkila V, Rasanen L, Raitakari OT, *et al.* Major dietary patterns and cardiovascular risk factors from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Br J Nutr* 2007; 98:218–225.
  - 65 Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, *et al.* Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; 111:1999–2012.
  - 66 Leeson CP, Hingorani AD, Mullen MJ, *et al.* Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res* 2002; 90:1153–1158.
  - 67 Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, *et al.* Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353:1802–1809.
  - 68 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, *et al.* Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004; 109:1108–1113.
  - 69 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, *et al.* Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation* 2007; 115:213–220.
- Estudio aleatorizado que compara el efecto del enriquecimiento nutricional postnatal precoz en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional para investigar el efecto de la nutrición inicial en la salud cardiovascular a largo plazo. Una dieta enriquecida con nutrientes aumenta más adelante la presión arterial a la edad de 6-8 años, lo que sugiere un efecto adverso de un "exceso de nutrición" relativo en la primera infancia. La nutrición de las primeras etapas de la vida puede ser un modulador importante de las consecuencias de la restricción del crecimiento fetal en la salud cardiovascular a largo plazo.
- 70 Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, *et al.* Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1323–1328.
  - 71 Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911–920.
  - 72 Charakida M, Donald AE, Terese M, *et al.* Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation* 2005; 111:1660–1665.
  - 73 Charakida M, Donald AE, Green H, *et al.* Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005; 112:103–109.
  - 74 Prasad A, Zhu J, Halcox JP, *et al.* Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106:184–190.
  - 75 Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K, Toyota T. Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006; 29:403–409.
  - 76 Hill JM, Zalos G, Halcox JP, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:593–600.
  - 77 Asahara T, Murohara T, Sullivan A, *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275:964–967.
  - 78 Werner N, Kosiol S, Schiegl T, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999–1007.
  - 79 Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, *et al.* Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005; 111:2981–2987.